

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Françoise, Marie, Odette POLLACCHI, épouse BOURGERIE

Née le 18 avril 1942, à La Baule (Loire-Atlantique)

Présentée et soutenue publiquement le 6 novembre 1969

**Contribution à l'étude du traitement
de certaines
glomérulopathies chroniques primitives
par l'azathioprine**

Président : M. MILLIEZ, Professeur

PARIS — 1969

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Françoise, Marie, Odette POLLACCHI, épouse BOURGERIE

Née le 18 avril 1942, à La Baule (Loire-Atlantique)

Présentée et soutenue publiquement le 6 novembre 1969

**Contribution à l'étude du traitement
de certaines
glomérulopathies chroniques primitives
par l'azathioprine**

Président : M. MILLIEZ, Professeur

PARIS — 1969



Pour mon mari et

mes enfants Caroline, Olivier et Pierre

A mes Parents dont le dévouement fut sans limite



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552226_0028

A mes Beaux-Parents

A Monsieur le Professeur P. MILLIEZ

le Président de cette thèse,
envers qui j'ai une grande admiration.

A Monsieur le Professeur Agrégé G. LAGRUE

qui m'a accueillie dans son service
et qui a bien voulu me confier ce
travail.

A Monsieur le Professeur Agrégé D. FRITEL

de qui je garde un merveilleux
souvenir.

A ma Soeur Catherine

dont l'aide m'a été très précieuse.

I N T R O D U C T I O N

HISTORIQUE

Dès que les moutardes azotées furent introduites en thérapeutique pour combattre certaines maladies néoplasiques, en raison de leurs propriétés radiomimétiques, leur étude expérimentale a conduit à la reconnaissance de ces substances comme des inhibiteurs de la formation d'anticorps. Ces substances peuvent en effet prévenir le développement des lésions rénales obtenues chez le lapin par l'administration de protéines étrangères (1) (2) et chez le rat par l'administration de sérum néphrotoxique hétérologue (3).

Ainsi les agents alkylants convertis en drogue immuno-dépressive, empêchent l'apparition de néphropathies expérimentales dont l'origine immunologique est considérée comme certaine.

Les premières applications cliniques dans les affections rénales ont été faites chez des malades porteurs d'une glomérulonéphrite subaiguë (4) et d'un syndrome néphrotique (5) (6); dans certains cas une régression partielle de la maladie et une réduction de la protéinurie ont été obtenues.

On considérerait quand même comme un danger latent l'action manifestement dépressive des moutardes azotées sur la moëlle osseuse; leur emploi fut étendu à d'autres processus pathologiques qui s'accompagnaient notamment d'un syndrome néphrotique spécialement dans le lupus érythémateux disséminé (7) (8) où on a pu observer des résultats très favorables chez des malades qui n'avaient eu aucune réponse avec les corticoïdes.

Ultérieurement l'emploi de ces drogues combinées à l'ACTH (9) et les corticoïdes en raison des effets antiinflammatoires de ces substances (10) fut essayé avec des résultats satisfaisants (disparition de la protéinurie dans un grand pourcentage de cas).

En France, la première application clinique des moutardes azotées (CARYOLYSINE et CHLORAMINOPHENE) chez des malades porteurs d'une néphrose lipoidique a été faite en 1958 (11).

Dans la recherche toujours constante d'agents chimiothérapiques et antinéoplasiques on a pu synthétiser de nouveaux antimétabolites, la 6-MERCAPTOPURINE (6 M.P.) et la 6 THIOGUANINE (6-To) (12) ces derniers agissent en empêchant la synthèse de l'acide nucléique, mais possèdent également un effet très toxique sur la moëlle osseuse (13).

Chez les animaux les modifications de la réponse immunologique provoquées par les antimétabolites ont été décrites à Boston (14) et à Prague (15), on a noté une notable suppression de la réponse immunologique primaire et une inhibition partielle de la réponse immunologique secondaire.

On a démontré plus tard que la 6 MP et la 6 TO (16) prolongeaient le temps de survie de greffes de veau chez le lapin (17) et qu'elles pouvaient être employées dans les différentes maladies appelées "autoimmunes" (18).

Avec ces perspectives, les équipes de chimistes dirigées par HITCHINGS G.H. ont cherché d'autres purines à action immunodépressives; ils ont ainsi obtenu, après certaines modifications de la structure de la 6 MP (PURINETHOL), l'AZATHIOPRINE (IMURAN

ou IMUREL) qui est la 6-(1-Methyl, 4 Nitro, 5 Imidazol) Purine dérivée de son parent la Thiopurine, qui a un index thérapeutique plus haut que celui de la 6-MP chez la souris (19).

Les succès thérapeutiques expérimentaux (20) (21) (22) obtenus par l'AZATHIOPRINE ont conduit MERRIL J.P. (23) à l'employer pour la première fois dans le traitement des maladies rénales associée aux corticoïdes, en obtenant une franche amélioration chez un malade porteur d'une néphrite lupique. Les résultats obtenus par divers auteurs avec cet immuno-dépresseur semblent être sensiblement identiques (24) (25) (26) (27) (28).

L'objet de ce travail est donc d'évaluer l'action thérapeutique obtenue avec l'AZATHIOPRINE dans un groupe de 51 malades porteurs de glomérulopathies primitives, traités depuis Janvier 1965.

MATERIEL ET METHODE D'ETUDE

De 1965 à Juillet 1969 nous avons traité par l'AZATHIO-PRINE (IMURAN) 51 malades atteints de glomérulopathies chroniques de différents types histologiques.

La mise en route du traitement immuno-suppresseur a été précédée chez tous les malades :

- d'un bilan complet (clinique, biologique et radiologique)
- d'une étude histologique rénale par ponction-biopsie des reins,
- de la recherche et de la cure systématique des foyers infectieux dentaires, O.R.L., ou d'autres localisations sous couvert d'un traitement antibiotique prolongé.

Les médications antérieures ont été notées (corticoïdes, moutarde azotée, antimétabolites) ainsi que les résultats obtenus.

Selon la réponse obtenue avec les corticoïdes, l'observation a été classée en :

- cortico-résistante (CR) lorsque la protéinurie persiste après un mois de corticoïdes à haute dose.
- cortico-sensible (CS) quand la protéinurie disparaît totalement sous corticoïdes (rémission complète avec les corticoïdes).
- cortico-dépendante (CD) lorsque la protéinurie disparaît totalement sous corticoïdes, mais rechute dès l'arrêt des corticoïdes ou dès la diminution des doses.

- cortico-intolérante (CI) quand la corticothérapie est efficace mais est interrompue en raison des accidents liés au traitement (hypercorticisme, réveil d'une tuberculose antérieure, ulcus gastroduodénal, troubles psychiques, etc...).

Dans tous les cas où la corticothérapie ne peut être poursuivie (CI) ou est inefficace (CR), la chimiothérapie immuno-dépressive trouve ses indications les meilleures et les plus sûres.

Pour faire l'analyse de cette étude, nous avons suivi la classification anatomoclinique du service du Professeur P. MILLIEZ, classification de J. BARIETY (28).

Les principales formes histologiques sont définies par l'aspect des glomérules. Les autres lésions éventuelles du parenchyme rénal et singulièrement l'atteinte tubulaire sont actuellement considérées comme secondaires ou contingentes.

Les lésions qui vont être décrites ne sont pas propres aux syndromes néphrotiques primitifs. Elles peuvent s'observer dans certains syndromes néphrotiques secondaires et en dehors du syndrome néphrotique.

A - Les syndromes néphrotiques à glomérules normaux ou peu lésés
(lésions glomérulaires minimes).

En microscopie optique, les glomérules sont normaux ou ont des anomalies minimes : rigidité des anses capillaires, prolifération discrète des cellules endocapillaires, épaissement hyalin peu accusé des régions centro-lobulaires.

Cette forme anatonoclinique, la mieux individualisée, correspond au tableau classique de la "néphrose lipoïdique".

De tels syndromes néphrotiques (statistiquement) sont deux fois plus fréquents dans le sexe masculin que dans le sexe féminin.

Ils surviennent à tout âge mais surtout chez les sujets jeunes avant 10 ans.

Le syndrome néphrotique est intense : la protéinurie est abondante, les oedèmes importants et les perturbations lipido-protidiques manifestes. Le syndrome néphrotique est généralement pur, le débit/minute des hématies est normal ou peu élevé, presque toujours inférieur à 10.000. Il n'y a habituellement ni hypertension artérielle, ni insuffisance rénale.

Dans la majorité des cas, la maladie est cortico-sensible. Assez souvent, néanmoins, la corticothérapie se solde à un échec parce qu'il y a cortico-dépendance, cortico-intolérance ou cortico-résistance.

B - Hyalinose irrégulière et segmentaire des glomérules

Il existe une hyalinose irrégulière et segmentaire de certains glomérules avec souvent adhérence capsulo-flocculaire et croissants épithéliaux. Certaines lumières de capillaires sont parfois oblitérées par des dépôts fibrinoïdes.

Coexistence de glomérules optiquement normaux, de glomérules avec des lésions plus ou moins étendues, des pains à cacher.

Cette forme histologique correspond souvent à un syndrome néphrotique ancien, initialement pur, évoluant depuis plusieurs années.

Les P.B.R. itératives ont montré que les lésions des hyalinoses irrégulières pouvaient survenir chez des sujets ayant au début de l'évolution des glomérules optiquement normaux.

Chez ces malades, le débit des hématies/minute n'est pas élevé ou l'est peu. En revanche il existe souvent une baisse de la clearance de l'urée et une hypertension artérielle.

La corticothérapie est inefficace (CR) ou mal tolérée (CI) la pression artérielle et l'urée s'élèvent avant que soient atteintes les doses habituellement efficaces de corticoïdes. La chimiothérapie immuno-dépressive permet d'obtenir des résultats, mais ils sont moins brillants que dans la forme anatomo-clinique précédente.

L'évolution devient souvent chronique et progressivement vont s'installer ou se majorer hypertension artérielle et insuffisance rénale.

C - Les glomérulopathies extra-membraneuses

Toutes les parois des capillaires de tous les glomérules sont régulièrement épaissies avec, en imprégnation argentique un aspect strié caractéristique.

Il s'y associe parfois un épaississement hyalin des espaces intercapillaires, mais pas ou peu de proliférations cellulaires

Cette forme histologique est beaucoup plus fréquente chez les adultes que chez les enfants.

Dans la quasi totalité des cas, le syndrome néphrotique apparaît sans aucun facteur déclenchant. Le syndrome néphrotique s'accompagne presque toujours d'une hématurie microscopique modérée ou importante (supérieure à 100.000).

L'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale sont rares dans les délais actuels d'observation, la corticothérapie est toujours inefficace (CR), la chimiothérapie dite immuno-dépressive permet quelques rémissions complètes précoces.

L'évolution spontanée est assez particulière. Au bout de plusieurs mois ou de plusieurs années les oedèmes peuvent disparaître, la protéinurie diminuer, mais l'hématurie persiste. Le recul manque encore pour apprécier le pronostic lointain : les évolutions suivies les plus longues ne dépassant pas 8 ans.

D - Les glomérulonéphrites prolifératives diffuses

Sont caractérisées par une prolifération diffuse plus ou moins importante des cellules endocapillaires. Du matériel hyalin fibrinoïde ou scléreux, s'y associe de manière diverse.

Plusieurs sous groupes peuvent être distingués :

a) les glomérulonéphrites prolifératives pures

la prolifération des cellules endocapillaires est isolée sans matériel hyalin. Il existe parfois des histiocytes et des leucocytes dans les lumières capillaires et dans le tissu intercapillaire.

b) glomérulonéphrites hyalino-prolifératives

la prolifération cellulaire s'accompagne d'une élaboration de matériel hyalin. Selon l'importance de la répartition des lésions, plusieurs types peuvent être individualisés :

1) les glomérulonéphrites hyalino-prolifératives modérées

Les lésions prolifératives et hyalines sont d'intensité modérée, de topographie uniquement mésangiale, sans épaississement des parois, sans oblitération apparente des lumières capillaires.

2) les glomérulonéphrites pariéto-prolifératives

caractérisées par des lésions prolifératives et hyalines de tissu intercapillaire, associées à un épaississement diffus et irrégulier des parois des capillaires glomérulaires. L'épaississement pariétal correspond à des lésions non univoques que des colorations spéciales et surtout le microscope électronique permettent de distinguer.

3) les glomérulonéphrites lobulaires

la lobulation du flocculus est caricaturale : chaque région centrolobulaire est occupée par un nodule hyalino-cellulaire rejetant à la périphérie les capillaires dont les parois sont souvent plus ou moins épaissies.

Il est assez fréquent que sur une même biopsie les divers types de glomérulonéphrites hyalino-prolifératives se trouvent associés.

c) glomérulonéphrites extracapillaires

associent lésions hyalino-prolifératives du flocculus et une prolifération importante de l'épithélium capsulaire frappant la quasi totalité des glomérules.

Ces syndromes néphrotiques atteignent les deux sexes avec une fréquence égale. Ils surviennent à tout âge mais surtout chez l'adolescent et l'adulte jeune.

Le syndrome néphrotique est tantôt typique et complet cliniquement et biologiquement, tantôt incomplet et atypique : l'hypoprotidémie atteint parfois toutes les fractions protéiques de façon identique, l'hypergammaglobulinémie peut remplacer l'hypogammaglobulinémie, l'hyperlipidémie peut être discrète ou absente.

Le syndrome néphrotique est presque toujours impur : l'hématurie microscopique, souvent importante, est quasi-constante ; HTA et I-Rénale sont fréquentes.

Les syndromes néphrotiques des glomérulonéphrites prolifératives, en dehors des syndromes néphrotiques précoces des glomérulonéphrites, ont un pronostic redoutable. Leur évolution chronique aboutit plus ou moins tard à l'insuffisance rénale terminale très souvent accompagnée d'hypertension artérielle.

La corticothérapie est presque toujours inefficace (CR) et souvent mal tolérée (CI) dans les glomérulonéphrites diffuses. La chimiothérapie immuno-dépressive ne donne de résultats très inconstants que dans les formes évoluant depuis moins de 2 ans et dans les formes où les glomérules n'ont pas de lésions hyalines importantes.

Le type histologique de glomérulonéphrite proliférative diffuse influence dans une certaine mesure l'aspect clinique évolutif du syndrome néphrotique : les glomérulonéphrites prolifératives pures (a) et hyalino prolifératives modérées (b-1) s'accompagnent rarement d'insuffisance rénale. Certaines rémissions complètes ont été observées sous traitement immuno-dépresseur. Les glomérulonéphrites lobulaires (b-3) et les glomérulonéphrites pariéto-prolifératives (b-2) sont les plus fréquentes. Elles s'accompagnent souvent d'hypertension artérielle et d'insuffisance rénale. Leur évolution est parfois très lente, mais

presque toujours inexorable. Nous n'avons pratiquement obtenu aucune rémission complète dans ces deux groupes histologiques.

Les glomérulonéphrites prolifératives extra-capillaires (c) donnent rarement un syndrome néphrotique. L'évolution dominée par l'insuffisance rénale rapidement progressive est maligne, fatale en moins d'un an.

E - Les glomérulonéphrites segmentaires

Les lésions hyalino prolifératives atteignent certains glomérules et seulement une partie du flocculus des glomérules atteints. Cet aspect histologique est rare dans les syndromes néphrotiques.

La symptomatologie et le pronostic de ces formes semblent identiques à ceux des glomérulonéphrites prolifératives diffuses.

TECHNIQUE DU TRAITEMENT

A - Le traitement comprend :

- une dose d'attaque administrée per os à la dose de 3 mg/kg/j, pendant au moins 3 mois si elle est bien tolérée associée à la pénicilline buccale 1 M.u/j (ORACILLINE) ou à une tétracycline (SIGMAMYCINE) 1 g/j en alternance.

Dans les groupes A, B et C, l'AZATHIOPRINE est mise en route après échec de la corticothérapie massive (cortico-résistance, ou cortico-dépendance).

Dans les groupes D et E l'AZATHIOPRINE est employée d'emblée, la corticothérapie massive étant dans notre expérience inefficace.

- une dose d'entretien selon la réponse clinique et biologique et selon la tolérance hématologique de cet immuno-dépresseur.

Si la tolérance est bonne et si l'état hématologique le permet bien, le traitement est prolongé jusqu'au 6ème mois; dans certains cas, le traitement a été poursuivi plus de 6 mois de façon continue.

La chimiothérapie a été reprise en cas de rechute.

B - La surveillance

Le traitement est commencé pendant l'hospitalisation, puis poursuivie de façon ambulatoire, les sujets revenants périodiquement à la consultation pour la surveillance clinique

(oedèmes et tension artérielle) une fois par semaine ou bien une fois par mois, selon leur éloignement.

La surveillance biologique comporte chaque semaine une étude de :

- la protéinurie, hématurie et leucocyturie
- de la vitesse de sédimentation.

une ou deux fois par semaine des examens hématologiques (hématies polynucléaires, lymphocytes et plaquettes).

tous les trois mois une mesure de la clearance de la créatine et/ou clearance de l'urée, du complément sérique et des iso-hémagglutinines.

Le traitement est interrompu en cas de signe d'intolérance intense ou de menace de cytopénie grave; lorsque le nombre des leucocytes a chuté autour de $3.000/\text{mm}^3$, les doses sont réduites de façon à maintenir cette leucopénie relative.

Le travail et la scolarité ont été interrompus pendant toute la durée du traitement par l'AZATHIOPRINE.

C - Critères d'efficacité thérapeutique

Les résultats sont appréciés selon les critères employés pour l'étude des agents alkylants.

- a) Rémission complète, signifie la disparition de tous les signes cliniques et biologiques, y compris de la protéinurie et l'hématurie microscopique, avec clearance de l'urée et/ou de la créatinine normale (fonction rénale normale) et absence de syndrome hypertensif.

- b) Rémission incomplète, indique qu'à la suite du traitement, une modification nette des signes cliniques et biologiques a été obtenue, la protéinurie tombe au dessous de 1 g/24 h; l'hématurie microscopique diminue; la vitesse de sédimentation et la clearance de la créatinine et/ou de l'urée s'améliorent ou se stabilisent.

- c) Echec : correspond à l'absence d'action ou à une action douteuse du traitement.

R E S U L T A T S

De 51 malades étudiés (24 femmes et 27 hommes) la majorité correspondait à la deuxième décade de la vie (âge moyen) :

- < 15 ans	6
- 15 à 30 ans	24
- 30 à 50 ans	14
- > 50 ans	7

Chez ces 51 malades nous avons pu faire l'examen histologique sur le tissu obtenu par ponction biopsie rénale.

I - Lésions glomérulaires minimes	8 cas
II - Hyalinose irrégulière	3 cas
III- Glomérulopathie extra-membraneuse	6 cas
IV - Glomérulonéphrite hyalino-proliférative	15 cas
V - Glomérulonéphrite pariéto-proliférative	20 cas

Les résultats sont différents suivant les types histologiques et les circonstances cliniques.

Groupe I - Malades avec lésions glomérulaires minimes (8 cas dont 5 femmes et 3 hommes)

Ces 8 malades avaient un syndrome néphrotique. L'ancienneté de la maladie, avant la mise en route du traitement par l'AZATHIOPRINE, était de moins de 12 mois dans 5 cas et moins de 5 ans dans les 3 autres cas (5 ans, 4 ans, 2 ans).

- 5 malades étaient cortico-dépendants
- 2 malades étaient cortico-résistants
- 1 malade était cortico-intolérant

BEA...

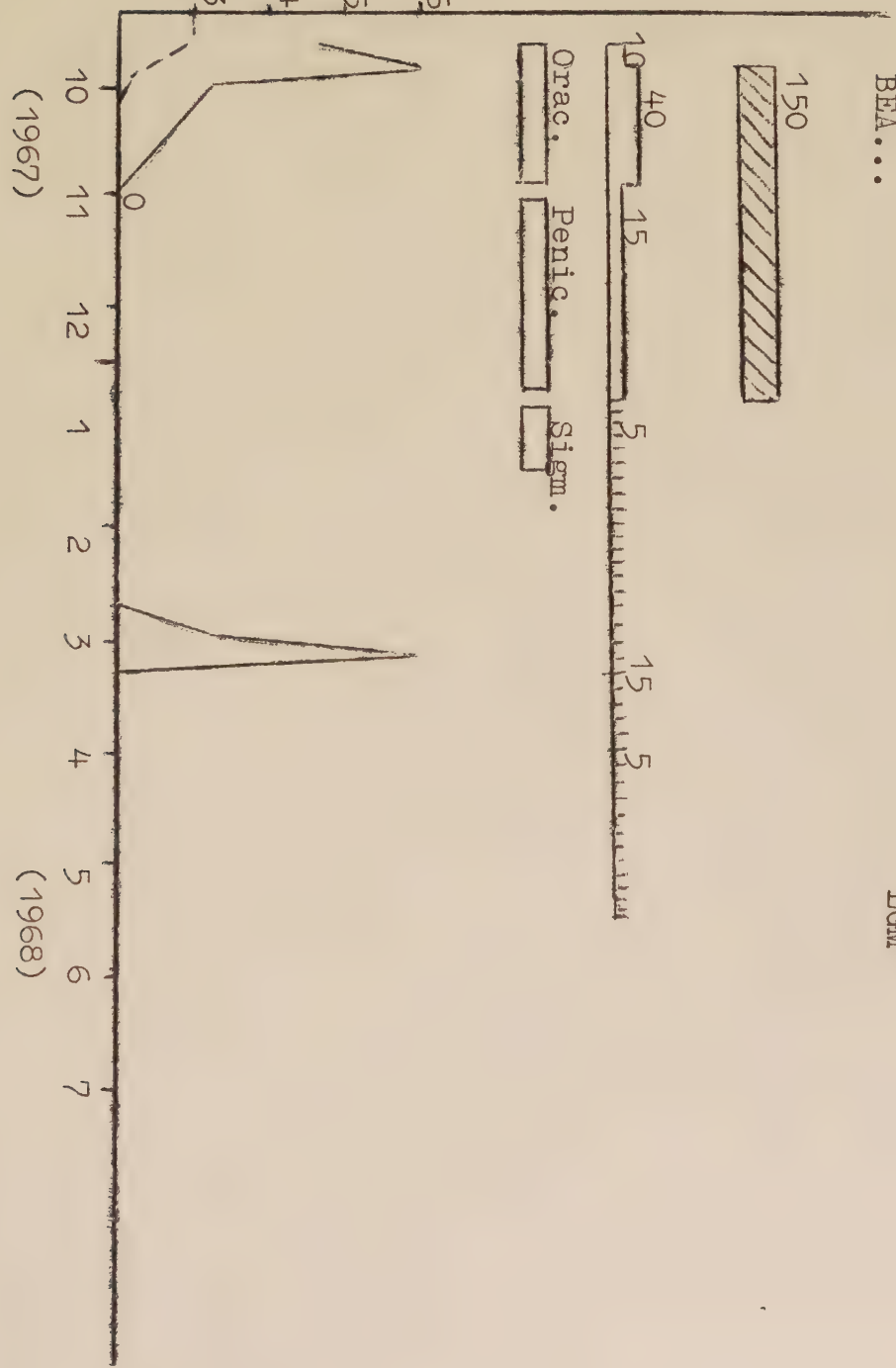
LGM

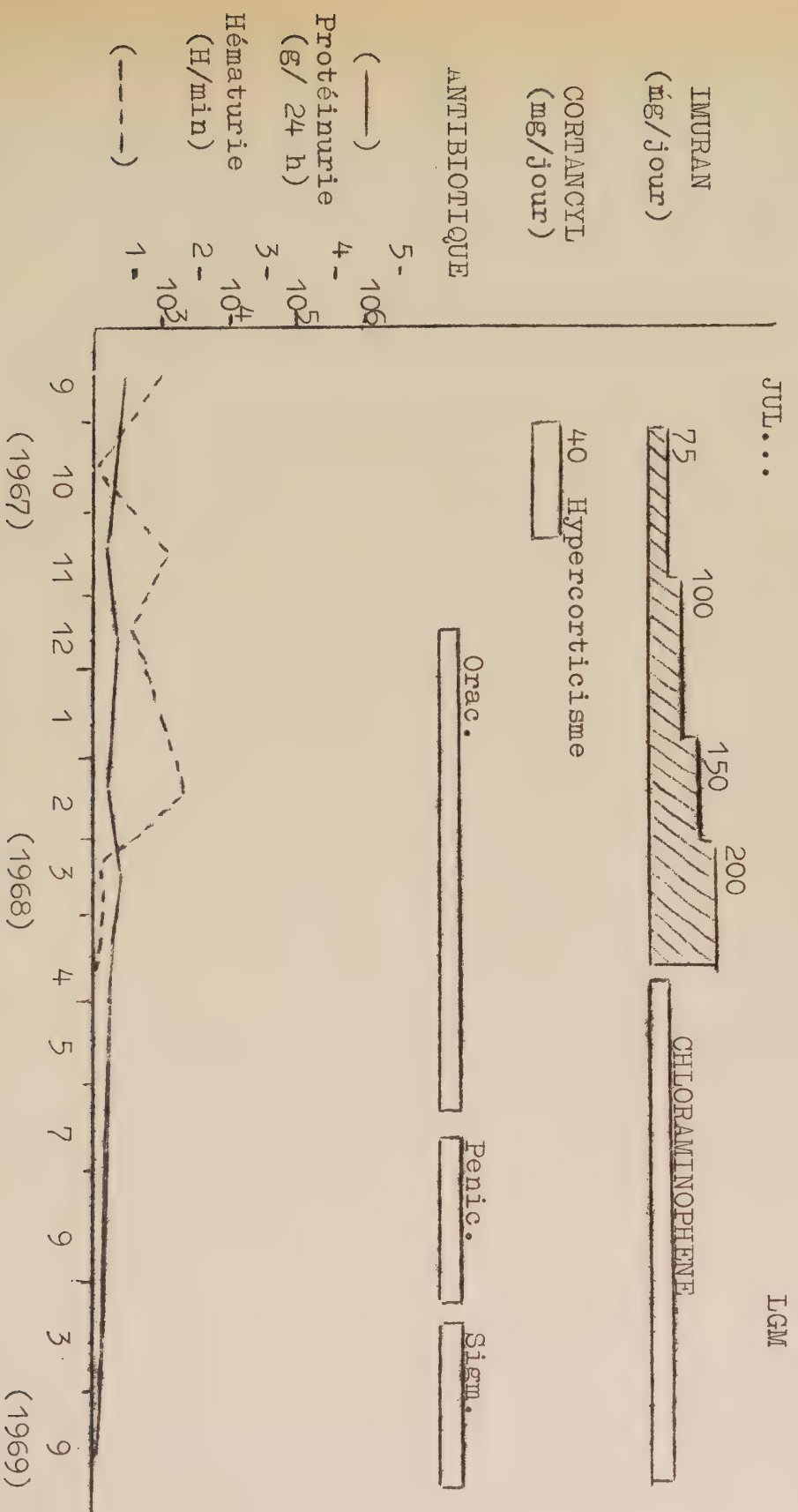
IMURAN
(mg/jour)

CORTANCYL
(mg/jour)

ANTIBIOTIQUE

(---) 9
Protéinurie 7
(g/24 h) 10⁵
Hématurie 5
(H/min) 10⁴
(---) 4
3





Tous ont reçu l'AZATHIOPRINE (IMURAN) combiné avec des corticoïdes (CORTANCYL) à petite dose et des antibiotiques (ORACILLINE ou SIGMAMYCINE).

Dans 5 cas nous avons obtenu une rémission complète (il s'agissait de 3 formes cortico-dépendantes et de 2 formes cortico-résistantes).

Dans un cas, une rémission incomplète dissociée avec retour à la normale de la protéinurie des 24 h., mais chute sans disparition totale de l'hématurie/minute.

Dans les 2 autres cas, nous avons obtenu une amélioration très nette des examens biologiques, sans toutefois disparition complète de la protéinurie. Dans ces 2 derniers cas une rémission complète a été obtenue par le CHLORAMINOPHENE qui avait été administré en relais de l'AZATHIOPRINE.

Le complément sérique a toujours été initialement normal, supérieur à 66 unités.

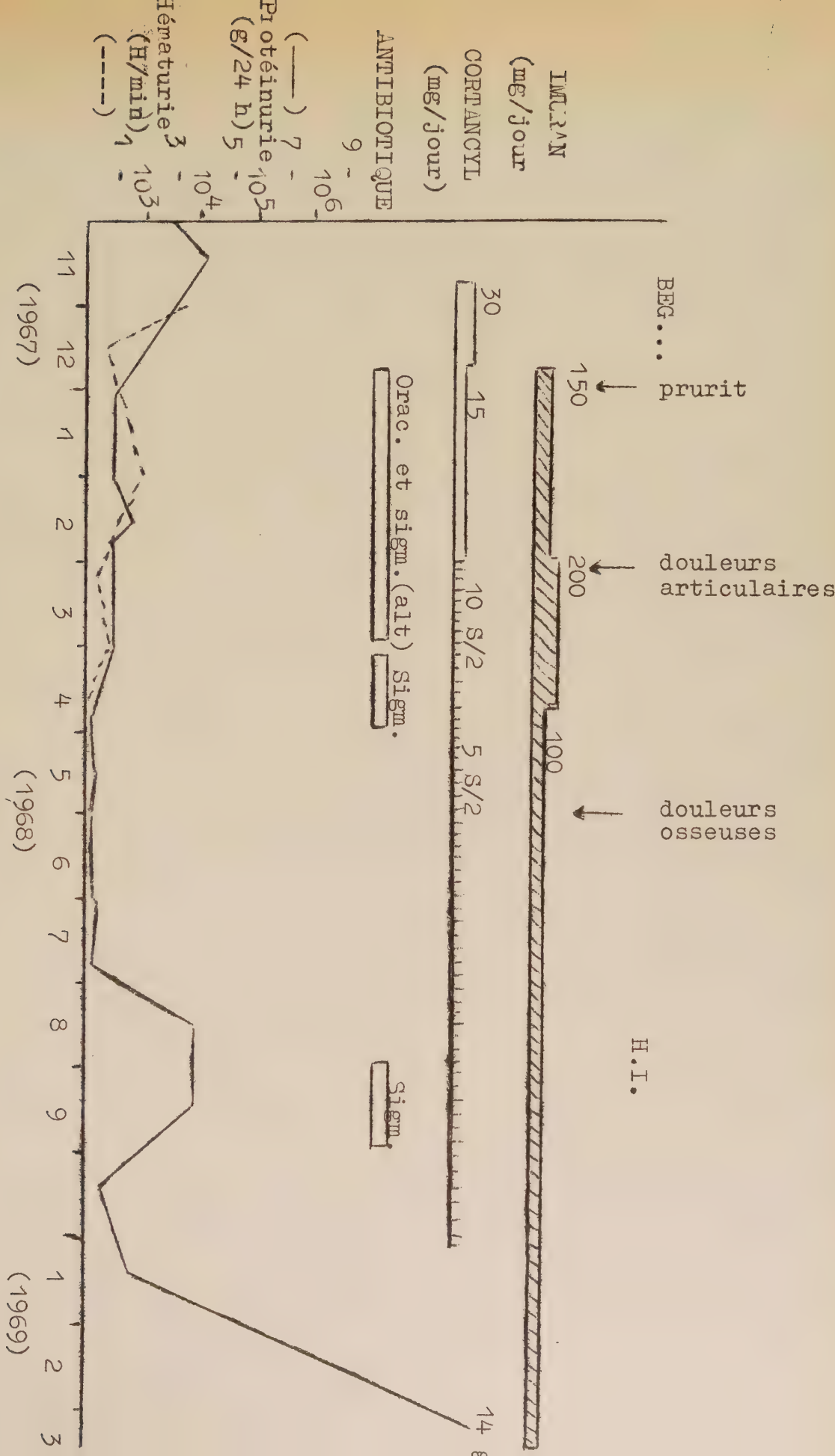
Groupe II - Malades avec une hyalinose irrégulière et focale des flocculus (3 cas dont 2 femmes et 1 homme)

Ces 3 malades avaient un syndrome néphrotique ancien, avec une durée d'évolution de plusieurs années.

Tous les trois étaient cortico-résistants.

Chez ces 3 malades ont été obtenues 3 rémissions incomplètes.

- chez l'un d'entre eux (Melle DER...) (une fillette de 12 ans), le syndrome néphrotique évoluait depuis 10 ans.



La corticothérapie avait été inefficace, une rémission partielle mais transitoire avait été obtenue par le CHLORAMINOPHENE et la 6 MERCAPTO-PURINE ; sous l'action de l'IMURAN (en administration discontinue avec rechutes successives pendant 2 ans et arrêt en raison de leucopénie importante), nous avons observé une disparition de l'hématurie, une régression de la protéinurie, un ralentissement de la vitesse de sédimentation. Ultérieurement l'association à l'IMURAN d'INDOCID est suivie d'une disparition de la protéinurie.

- chez un deuxième (Melle MER...) (une fillette de 10 ans) le syndrome néphrotique évoluait depuis l'âge de 6 ans, les résultats ont été une rémission partielle obtenue par le CHLORAMINOPHENE; sous l'action de l'IMURAN il y a eu peu d'amélioration, mais ultérieurement l'association à l'IMURAN d'INDOCID est suivie d'une diminution nette et stable de la protéinurie qui est inférieure à 0,50 g/24 h.

- le troisième malade (M. BEG...) dont le syndrome néphrotique évoluait depuis 3 ans, après échec à la corticothérapie (cortico-résistant et intolérant) a été traité par l'IMURAN : son syndrome néphrotique a totalement disparu, sa protéinurie s'est stabilisée ($\leq$ 1 g/24 h.).

Le traitement immuno-dépresseur a du être interrompu par le réveil d'une ancienne tuberculose pulmonaire entraînant une rechute des signes biologiques.

Le complément sérique a été de plus de 50 unités avant et après le traitement.

Groupe III - Malades avec glomérulopathies dites "extra membranueuses" (6 cas dont 3 femmes et 3 hommes)

Sur ces 6 malades, 4 avaient un syndrome néphrotique. Chez 3 malades l'ancienneté de la maladie était inférieure à 12

I - LESIONS GLOMERULAIRES MINIMES

	Protéinurie g/24 h		Hématurie H/mm		V.S.		Complément ml/mm	
	avant	après	avant	après	avant	après	avant	après
ALF	3,6	0	165	0	118	5	66	91
BEA	4,9	0	110	0	85-116	5-16	-	-
LEB	5-6	0	-	0	Nle	15-35	91	45
RAP	2	0	20.000	10.000	6-11	8-20	70,5	91
PRI	3	0	6.000	0	10-27	2-9	78	64
NGY	9,5	0	3.000	0	126	2-5	80	-
JUL	1	0,37	1.000	0	82	30	91	74
HYY	5	0 à 2	99	0	25	16	85	75

II - HYALINOSE

BEG	6	1	Nle	0	37	24	67	-
DER	13	1,5	1.800	0	52	40	-	-
MER	3,52	2	12.000	0	3	4	115	-

III - GLOMERULOPATHIES EXTRA MEMBRANEUSES

GAR	5	0,5	500	0	15	25	50	38
NAT	6	0,5	10.000	0	8	10	92	55
JAC	10	5	70.000	500	40	40	-	-
THI	11,5	5	0	0	6	2	60	-
SAU	5	0	80.000	0	75	45	125	-
THU	7,10	0	63.000	3.000	-	-	-	-

Cl.Créatinine ml/mn		T.A.		Résultat final		
avant	après	avant	après	Rep. Cort	Durée trait.	Résultat
81	130	15,5	16	CR	4 1/2	RC
101	Nle	Nle	Nle	CD	3 mois	RC
56	.62	11	12	CD	4 mois	RC
Nle	Nle	13	13	CD + CI	3 mois	RI
Nle	Nle	14	12	CR	5 1/2 mois	RC
56,5	-	Nle	Nle	CD	11 mois	RC
71	-	12	12	CI	6 mois	RI
56	145	13	13	CD	10 mois	RI
61	100	14	18	CR + CI	13 mois	RI
20	80	13,5	12	CR	4 ans	RI
52	-	12	11	CR	10 mois	RI
67	118	11,7	10.6	CR + CI	13 mois	RI
64	62	17.5/8.5	15	CR	6 mois	RI
26	46	15	20-12	CI	2 1/2 + 7mois	échec
58,5	70	16	15.5	CR	3 + 18	échec
67	-	18	15	CR	8 mois	RI
-	-	18	14	CR	2 ans	RC

ZAU...

Coriza
Infect. urinaire
Douleurs
articulaires

Troubles
digestifs

GNEM

IMURAN

(mg/jour)

CCRTANCYL

(mg/jour)

ANTI-BIOTIQUE

9

(---)

Protéinurie
(g/24 h)

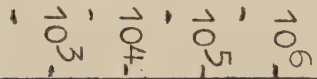
Hématurie
(H/min)

(-----)

4 5 6 7 8 9 10 11 12 1 2 3

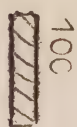
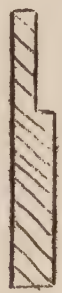
(1967)

(1968)



GAR...

Nausées
vomissements

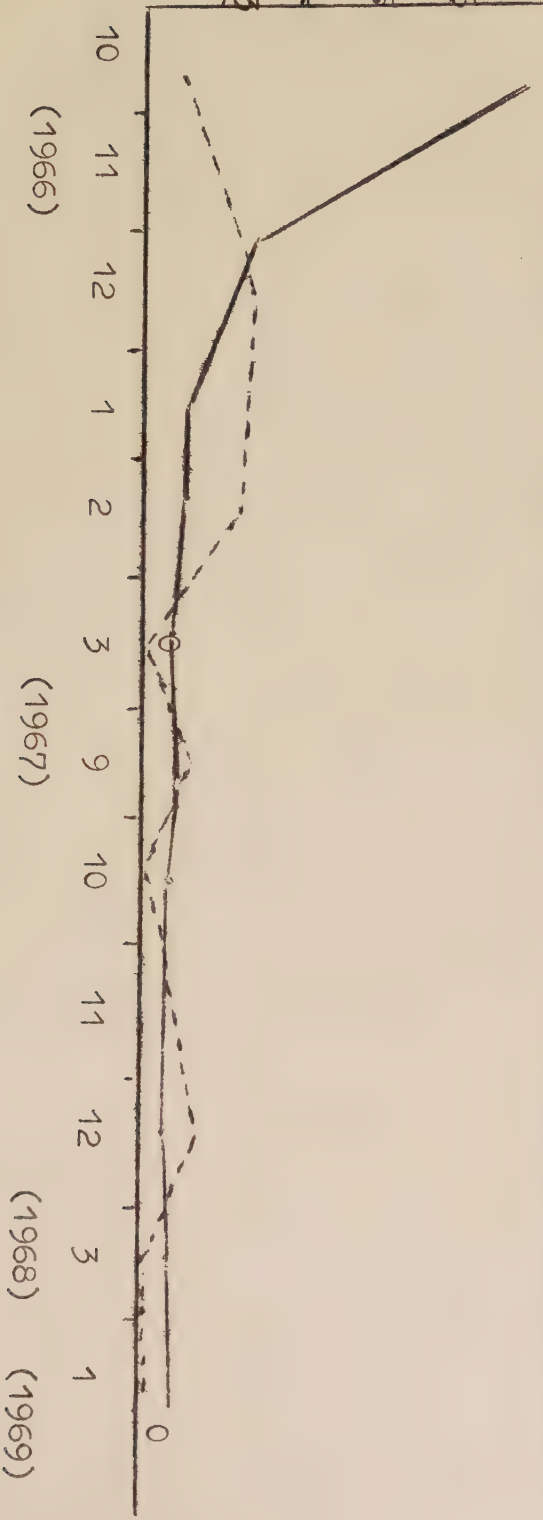


G.E.M.

IMURAN
(mg/jour)
COTRANCYL
(mg/jour)
ANTIBIOTIQUE

(-----) 5 -
Prophéinurie 4 -
(g/24 h) 3 -
Tématurie 2 -
(H/m) 1 -
(-----) 1 -

ORAC. SIG ORAC TETRA ORAC. SIGM ORAC. PENIC.



mois, nous avons obtenu 3 rémissions incomplètes dont une, suivie de rechute après l'arrêt de l'AZATHIOPRINE. Il s'agissait de 2 formes cortico-résistantes et d'une forme cortico-dépendante.

Dans les 3 autres cas, l'ancienneté de la maladie était respectivement de : 2 ans, 2 ans, 18 mois. Il y a eu 2 échecs (une forme cortico-résistante et une forme cortico-intolérante) et une rémission complète (forme cortico-résistante).

Chez un de ces malades (Melle GAR...) l'AZATHIOPRINE a été employée en raison de la cortico-résistance. Une rémission incomplète dissociée a été obtenue, caractérisée par une disparition totale de l'hématurie et une diminution très importante de la protéinurie des 24 h. (passant de 5 g à 0,50 g). Le traitement a dû être interrompu en raison d'une leucopénie importante < 3.000 globules blancs ; pendant 3 mois la malade est restée sans traitement et les chiffres des examens biologiques n'ont pas changé.

Ultérieurement l'administration d'INDOCID pendant une année, n'a pas entraîné de modification. Progressivement le complément sérique a diminué, puis 18 mois après l'arrêt de l'AZATHIOPRINE le malade rechute. Les examens biologiques mettent alors en évidence un lupus érythémateux disséminé (anticorps anti N +, mais cellule LE -).

Chez un autre malade (M. ZAU...) l'AZATHIOPRINE a été employée d'emblée, et une rémission incomplète a été obtenue après 5 mois de traitement qui n'a pu être prolongé en raison de l'apparition de signes d'intolérance (infection urinaire rebelle, troubles digestifs). Ultérieurement l'administration de CHLORAMINOPHENE a entraîné une disparition quasi totale de la protéinurie.

Dans tous les cas, sauf un, le complément sérique initialement supérieur à 55 unités a augmenté à la fin du traitement.

Groupe IV - Glomérulonéphrite hyalino-prolifératives (15 cas dont 9 femmes et 6 hommes).

L'ancienneté de la maladie variait de 3 mois à 17 ans.

Neuf des 15 malades de ce groupe avaient un syndrome néphrotique découvert à la suite d'infections rhino-pharyngées, dont un post-scarlatinien.

Dix malades ont été traités d'abord par les corticoïdes et étaient cortico-résistants.

Six d'entre eux, avant l'AZATHIOPRINE, ont reçu sans résultat des agents alkylants ou du VELBE.

Cinq autres enfin ont été traités d'emblée par l'AZATHIOPRINE.

Au total nous avons obtenu :

- 2 rémissions incomplètes
- 6 rémissions complètes
- 7 échecs.

Une femme (Mme MAR...) a développé une hypoplasie médullaire après avoir pris le double de la dose prescrite; malgré l'arrêt immédiat de la drogue le 19^e jour du traitement, est survenue une leucopénie prolongée pendant plusieurs semaines; la protéinurie a disparu et la clearance de la créatinine est devenue normale.

Grossesse
Interruption
médicale

IMJRAI

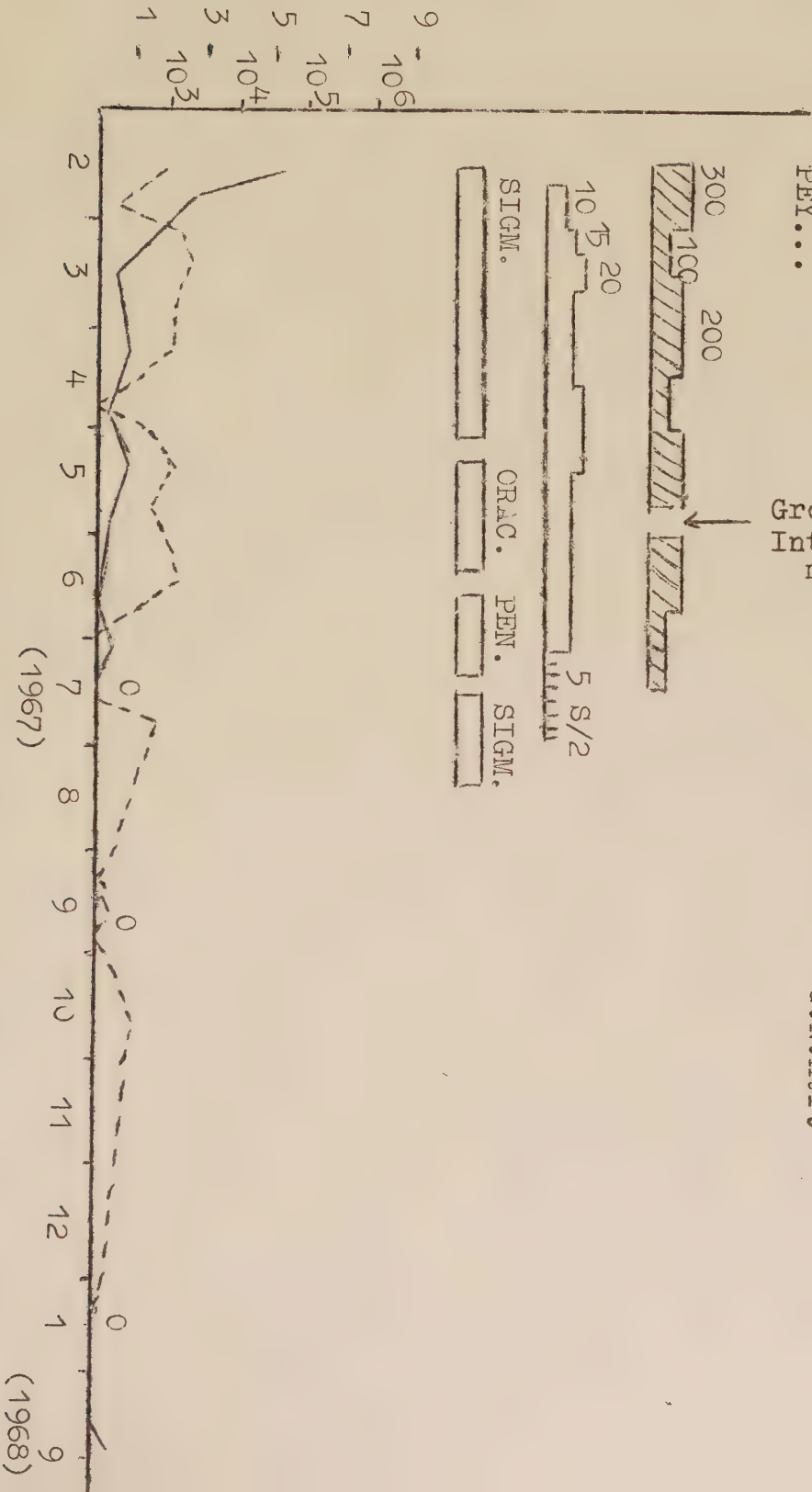
CONTINCYI

ANTI-BIOTIQUE

Proteinurie
(g/24 h)

(in/min)

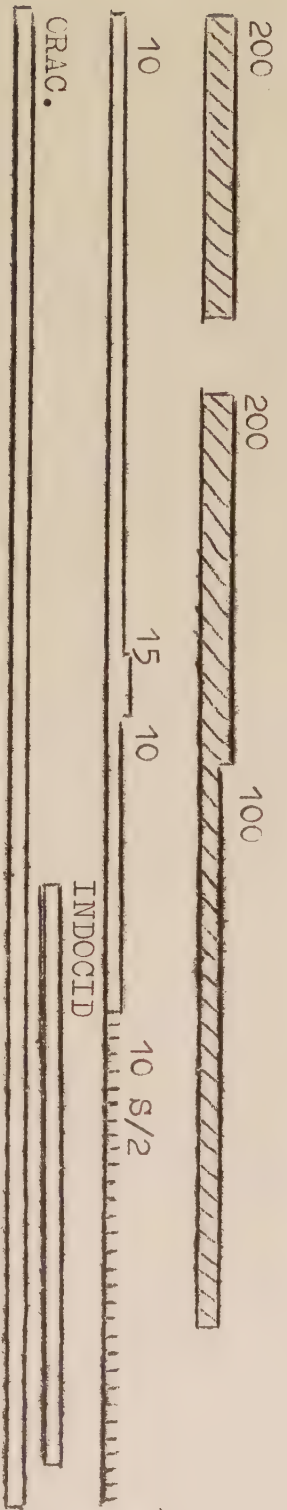
()



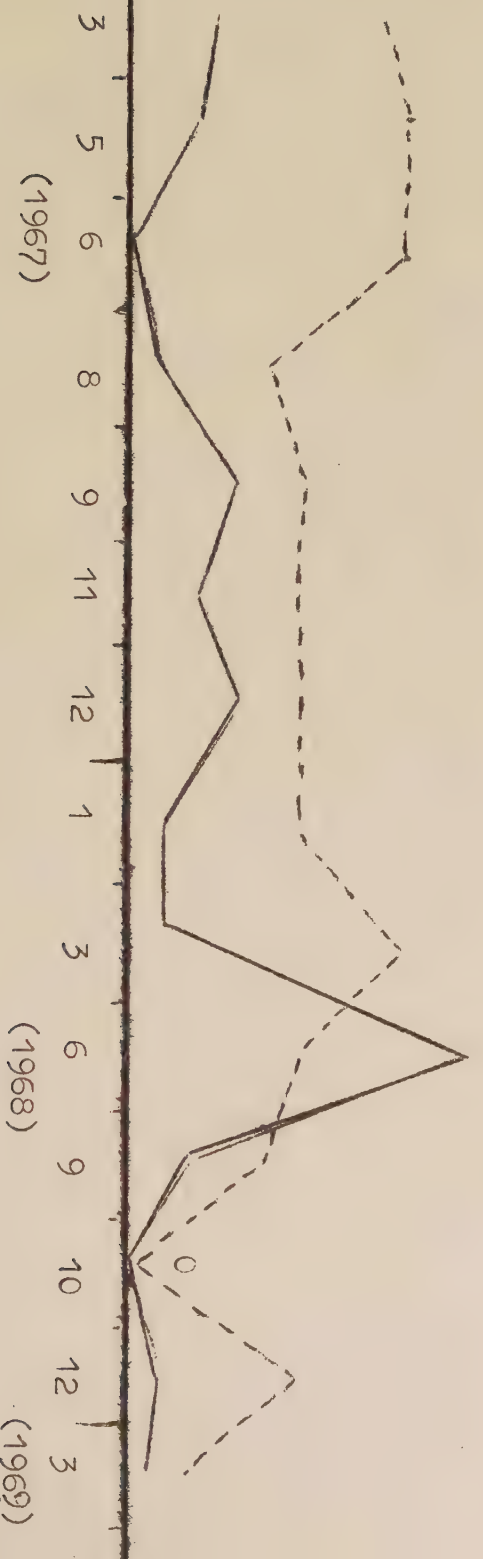
MER...

G.N.H.P.

IMURAN
(mg/jour)
CORTANCYL
(mg/jour)
ANTIBIOTIQUE



(---) 5-10⁶
Protéinurie 4-10⁵
(g/24 h) 2-10⁴
Fénaurie 1-10³
(H/min) 1-10²
(+---)



Chez un malade (M. HEN...) où le traitement par l'AZATHIOPRINE a été un échec, nous avons pu observer après 4 mois de traitement, une élévation nette de la pression artérielle passant de 14/11 à 21/14.

D'autre part, 2 mois après cette élévation tensionnelle, le traitement a dû être interrompu en raison de l'apparition d'une leucopénie transitoire, d'une gynécomastie et de malaises orthostatiques liés à sa tension.

M. JOF... présentait un syndrome néphrotique découvert à la suite d'une angine avec augmentation de la pression artérielle.

L'AZATHIOPRINE administrée pendant 4 mois de façon continue a fait disparaître le syndrome oedémateux avec retour à la normale de la pression artérielle et des fonctions rénales, cependant que la protéinurie et l'hématurie persistaient inchangées.

A l'arrêt de l'IMURAN, l'INDOCID a été mis en route, entraînant une disparition quasi totale de la protéinurie et de l'hématurie avec des épreuves fonctionnelles rénales normales et une vitesse de sédimentation normale.

Melle GUI... présentait aussi un syndrome néphrotique découvert à la suite d'une angine. Avant le traitement par l'AZATHIOPRINE elle avait pris en alternance de l'ORACILLINE et de la SIGMAMYCINE, qui ont fait disparaître la protéinurie mais il persistait une hématurie microscopique importante.

L'AZATHIOPRINE a dû être interrompue à cause de céphalées, la protéinurie était absente, mais l'hématurie persistait, son état actuel reste inchangé.

IV - GLOMERULONEPHRITE HYALINO PROLIFERATIVE

	Protéinurie g/24 h		Hématurie H/mn		V.S.		Complément ml/mn	
	avant	après	avant	après	avant	après	avant	après
MER	1,8	1	180.000	4.000	5-12	2.4	57,5	72
TRO	1,5	1	1.000	0	45	16	93	88
DUL	2	4	155.000	50.000	Nle	Nle	-	-
BAB	3,5	2	500 - 1.000	0	1-3	1-3	70	76
TRU	3,5	0,75	24.000	26.000	26	25	23	19
PEY	5,4	0	18.000	0	113	6	71,5	80
MAH	4,9	6	100.000	0	40	22	57	78
LAN	13	1	3.000	5.000	50	1-2	75	81
JOF	-	1	-	200.000	-	8	-	-
HEN	3,87	3,87	15.000	58.000	11	29	-	-
GUE	2,50	0,50	130.000	inch	34	19	41	40
GUI	1,42	0	400.000	inch	Nle	11	-	-
BAI	2,2	1	500.000	100.000	-	12	89	81
ELK	15	0	1 à 5 M	3.000	36	11	10	27

Cl. Créatinine ml/mn		T.A.		Résultat final		
avant	après	avant	après	Rep. Cort	Durée trait.	Résultat
26	59	14	15.5/8	-	20 mois	RI
-	146	16,5	17	-	1 1/2 mois	échec
Nle	Nle	11,7	13.8	-	4 mois	échec
-	72	17.5/10	15/9	CR	3 1/2 mois	échec
-	Nle	12/9	13.9	CR	6 mois	échec
76	120	12	13	-	5 mois	RC
60	91,2	Nle	Nle	CR	10 mois	échec
36,5	124	Nle	Nle	-	10 mois	RI
-	85	17-10	14	-	-	échec
32	20	14	21/14	CR	6 mois	échec
56	150	13	13	CR	9 mois	RI
Nle	123	11	11.5	-	-	RI
98	135	15	13	CR	6 mois	échec
65	144	13 1/2	11	-	6 mois	RI

Mme LAN... présentait aussi un syndrome néphrotique, d'emblée le traitement par l'AZATHIOPRINE a été institué.

Après 3 mois de traitement la protéinurie était passée de 13 g/24 h à 1 g/24 h, l'hématurie était restée inchangée comprise entre 500 et 2.000 H/mn, la vitesse de sédimentation s'était ralentie, les épreuves fonctionnelles rénales initialement altérées étant redevenues normales.

Deux mois après, le traitement fut repris puis a été interrompu en raison d'une infection intercurrente et de l'apparition d'une alopecie.

Avec le CHLORAMINOPHENE nous avons obtenu une rémission complète.

Groupe V - Malades porteurs de glomérulonéphrites pariéto-prolifératives (20 cas, dont 5 femmes et 15 hommes).

Douze des 20 malades de ce groupe avaient un syndrome néphrotique découvert à l'occasion d'infections rhinopharyngées.

L'ancienneté de la maladie variait de 2 mois à 8 ans.

- Quinze malades ont été traités d'abord par les corticoïdes; tous étaient cortico-résistants.

Les autres ont été traités par l'AZATHIOPRINE soit d'emblée soit après administration d'agents alkylants.

Au total nous n'avons trouvé aucune rémission complète dans ce groupe.

- six rémissions incomplètes ont été obtenues.

Des rechutes protéinuriques et hématuriques, se sont produites après l'arrêt de l'AZATHIOPRINE; chez un malade est apparue une hypertension artérielle.

Dans une de ces rémissions incomplètes, l'amélioration a été très nette et très importante avec quasi-disparition de la protéinurie et de l'hématurie et amélioration des épreuves fonctionnelles rénales. Mais il existait une atteinte oculaire, neurologique et rénale. Un lupus érythémateux disséminé a été soupçonné mais non démontré.

- Quatorze échecs ; chez 3 malades s'est installée une insuffisance rénale, dont une insuffisance rénale sévère qui a conduit au décès (M. VAN...).

Chez 4 malades il y a eu apparition d'une hypertension artérielle transitoire ou non, soit pendant le traitement, soit après l'arrêt du traitement.

Chez 3 autres malades une amélioration a été obtenue par un autre traitement administré après échec et arrêt de l'AZATHIOPRINE.

Mme SAU... présentait un syndrome néphrotique découvert fortuitement lors d'une première grossesse.

L'AZATHIOPRINE administrée de façon continue pendant 3 mois a entraîné une très nette amélioration avec disparition presque totale de la protéinurie et diminution de l'hématurie microscopique.

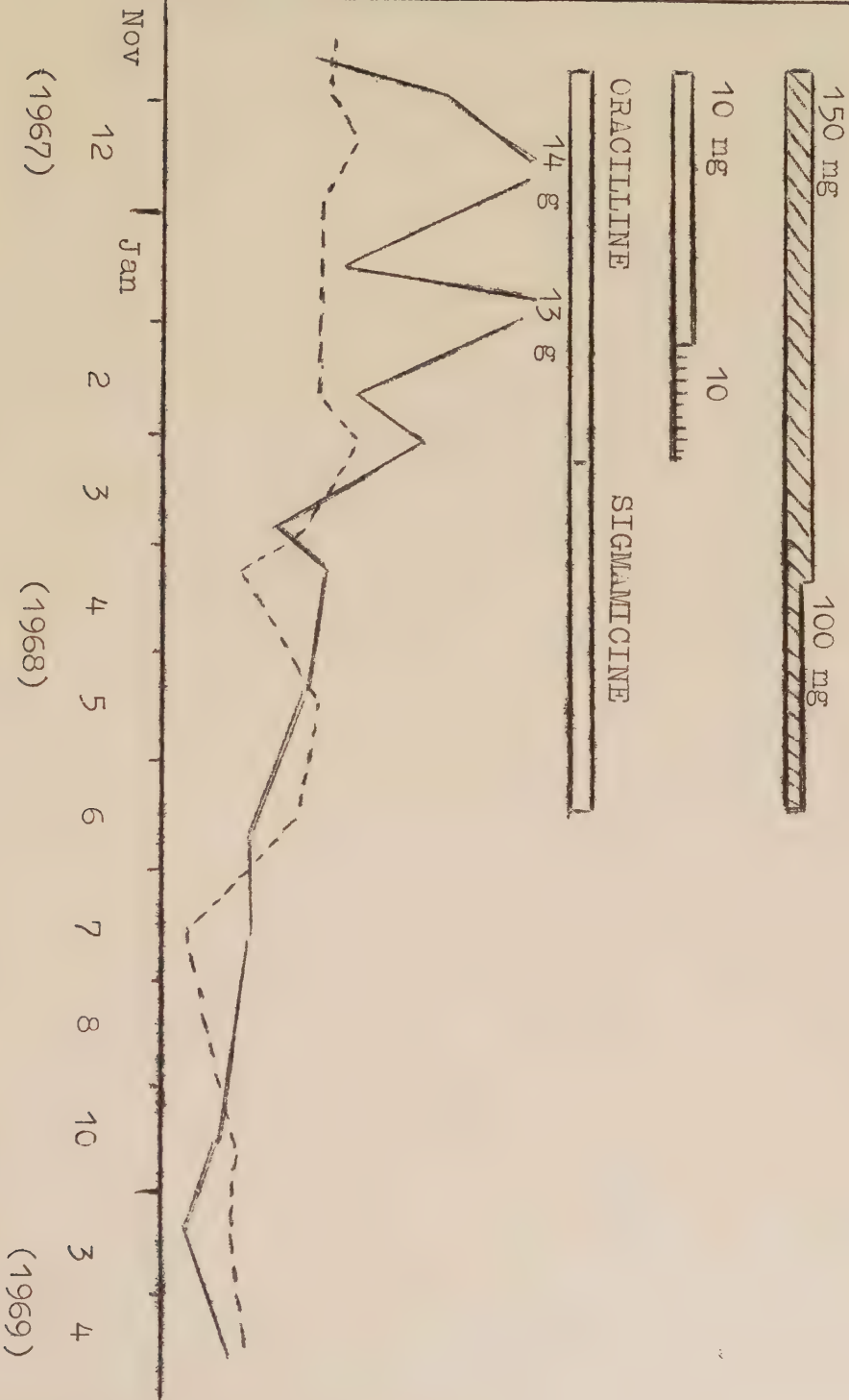
GAM...

G.N.P.P.

IMURAN
(mg/jour)
CORLANCYL
(mg/jour)

ANTIBIOTIQUE

(---)
Protéinurie
(g/24 h)
Hématurie
(H/min)
(---)



Deux mois après l'arrêt de l'AZATHIOPRINE alors que la protéinurie et l'hématurie étaient inchangées, est apparue une hypertension artérielle importante.

Après 2 mois d'arrêt, l'AZATHIOPRINE est reprise associée à l'INDOCID et aux hypotenseurs en raison d'une rechute protéinurique, et n'améliorent pas la malade.

L'hypertension artérielle persiste.

- Mme YV... avait reçu, avant le traitement par l'AZATHIOPRINE, du CHLORAMINOPHENE sans succès; l'AZATHIOPRINE administrée pendant 1 mois a dû être interrompue en raison de l'apparition d'une anémie et d'une leucopénie importante et n'a pu être reprise.

Puis cette malade a été mise pendant 2 mois sous héparino-thérapie ce qui a entraîné une diminution importante de la protéinurie et de l'hématurie, puis amélioration nette des fonctions rénales, un ralentissement de la vitesse de sédimentation.

L'INDOCID prenant le relais a fait quasiment disparaître la protéinurie et l'hématurie.

- M. ROS... était porteur d'un syndrome néphrotique et d'emblée le traitement par l'AZATHIOPRINE a été institué en traitement continu pendant 20 mois, ce fut un échec.

Trois semaines après l'arrêt du traitement sont apparus des oedèmes des membres inférieurs et de la face qui ont disparu avec la prise de diurétiques.

Trois mois après l'arrêt de l'AZATHIOPRINE, l'INDOCID a été administré entraînant une disparition de l'hématurie et

V - GLOMERULONEPHRITE PARIETO PROLIFERATIVE

	Protéinurie g/24 h		Hématurie H/mm		V.S.		Complément ml/mm	
	avant	après	avant	après	avant	après	avant	après
ADJ	5 à 10	8	2.000	5.000	60	60	48,5	49,5
TEX SN	8 à 12	1,95	1 à 8 M	20.000	24	-	-	-
SAU SN	13,8	4,50	1 à 2 M	5.000	11	8	-	-
GAM SN	10,5	1 à 2	110.000	10.000	49	35	10	10
GAU SN	2,8	0	100.000 1 M	100.000	62	Nle	-	-
DIA	1,5	4 à 10	80.000	100.000	82	70	-	-
BAU SN	5 à 9	1 à 2	0	10.000	5	6	-	-
BLE SN	2 à 7	1,5	50 à 200.000	40.000	20	18	35 à 60	35
BAU	3,78	1,75	190.000	2.940	10-12	42	-	-
ONC	1,6	1,4	70.000	id.	7	15	14	id.
YVI	6,7	4	1.200	300.000	18	80	20	40
VAN SN	4,25	DCD	70.000	DCD	10	DCD	77	DCD
RCS SN	7	6,25	1.000	10.000	16	40	66,5	71
NEG	7,50	0,80	50.000	8.000	110	23	43	70
LAN SN	16	3,50	9.000	100.000	105	50	64,5	55
LEN	9	8,40	50.000	65.000	-	55	-	-
LIER	3	0,50	150.000	200	1	11	33	27
PAD SN	1,5	3	100.000	20.000	77	110	10	10
BAR SN	3,90	6,30	64.000	13.000	-	65	-	-
PRA SN	8	12	55.000	600	42	11	53,5	68

Cl. Créatinine ml/mn		T.A.		Résultat final		
avant	après	avant	après	Rep. Cort.	Durée trait.	Résultats
131	85	12	14	CR	3 mois	échec
32	23	20	16	-	4 mois	échec
79	-	14	20	CR	3 + 2 + 6	échec
56	150	13	12	CR	7 + 1	échec
61	N1e	20	15	CR	3 + 4 + 2	RI
69	id.	13	20	-	2 mois	échec
-	150	12.5	15	-	6 mois	RI
53	97	11	12	CR	5 + 2	RI
33	52	15	15.5	-	4 + 4	échec
-	118	12	13	-	3 mois	échec
95	78	13	14	-	1 1/2 mois	échec
58	DCD	15.5	DCD	-	2 mois DCD	échec
81	56	14	17	-	20 mois	échec
-	53	14	14	-	7 1/2	RI
84	96	14.5	15	-	2 mois	échec
90	61	14	15	-	1 an	échec
-	137	13	17	-	6 1/2	RI
53	65	13	25	CR	1 an	échec
-	104	13	12	CR	1 mois	échec
-	-	17	20	-	10 1/2 mois	échec

diminution importante de la protéinurie.

Les épreuves fonctionnelles rénales n'ont pas été améliorées, la vitesse de sédimentation est redevenue presque normale.

- M. NEG... l'AZATHIOPRINE a été administrée après échec du CHLORAMINOPHENE en traitement continu pendant 8 mois et a entraîné une amélioration des épreuves fonctionnelles rénales, une diminution de la protéinurie, de l'hématurie et un ralentissement de la vitesse de sédimentation. Le résultat persiste un an après l'arrêt du traitement, ce qui permet de conclure à une rémission incomplète. Une atteinte oculaire et des signes d'atteinte neurologique faisaient suspecter un lupus érythémateux disséminé qui n'a pas pu être affirmé.

REGULARITE DU TRAITEMENT

La posologie et la durée du traitement ont été modifiées selon la tolérance à la drogue. En conséquence ce traitement a été soit continu, soit discontinu.

Avec ce critère nous parlons de traitement continu, quand le traitement est suivi plus de 3 semaines tous les jours ou bien ne s'arrête qu'une seule fois au total moins d'une semaine.

De cette façon 25 malades ont reçu un traitement continu et sans incident, pendant plus de 3 mois; tandis que dans 14 cas, qui avaient été traités aussi sous forme continue, le traitement fut suspendu (5 temporairement et 9 définitivement en raison d'intolérance gastrique ou de leucopénie).

Parmi ces derniers, un malade est décédé en raison d'insuffisance rénale au 2ème mois du traitement.

Douze autres cas ont reçu un traitement discontinu (le traitement a été repris deux ou trois fois, voire plus) en raison d'amélioration, puis de rechutes successives, hématurique ou protéinurique, ou bien en raison de manifestations d'intolérance ou d'infections intercurrentes.

Traitement continu sans incident	25 cas
avec incident et arrêt temporaire	5 cas
arrêt définitif	9 cas
Traitement discontinu avec arrêt temporaire	8 cas
arrêt définitif	4 cas

INCIDENTS ET ACCIDENTS LIES AU TRAITEMENT

Sur 51 malades traités par l'AZATHIOPRINE, 13 malades ont très bien supporté le traitement sans qu'aucun trouble n'apparaisse.

Chez 38 malades nous avons observé pendant le traitement sous AZATHIOPRINE un certain nombre d'incidents et d'accidents (parfois plusieurs troubles chez un même malade) liés à l'administration de cette drogue.

Tous ces effets sont résumés dans le tableau ci-dessous :

A - INCIDENTS

- troubles digestifs	10
- leucopénie transitoire	11
- asthénie	6
- douleurs articulaires et osseuses	3
- céphalées	5
- fièvre isolée	2
- gynécomastie	2
- alopécie	1
- prurit	1
- pancytopénie transitoire	5

B - ACCIDENTS

- anémie	2
- perte de connaissance	1
- pancytopénie grave (liée à un surdosage)	1

C - Accidents infectieux survenant pendant le traitement

- infection des voies respiratoires	7
- infections urinaires	6
- réactivation tuberculeuse	1
- zona	1

Dans certains cas, des incidents survenus pendant le traitement ont cédé au traitement symptomatique ou à la réduction des doses.

D'autres ont conduit à l'arrêt définitif du traitement, en particulier :

- 3 cas pour troubles digestifs
- 2 cas pour fièvre isolée
- 3 cas pour céphalées intenses
- 5 cas pour pancytopenie importante.

Il est à noter que :

- dans 7 cas une hypertension artérielle sévère est apparue au cours ou après arrêt du traitement.
- et dans 4 cas est survenue une insuffisance rénale.

Etant donné que ce type d'affection évolue forcément vers l'insuffisance rénale et l'hypertension artérielle, on ne peut avec certitude attribuer cette évolution au traitement par l'AZATHIOPRINE; cependant la rapidité avec laquelle sont survenus ces accidents soulève le problème de la responsabilité de la drogue dans l'apparition rapide de cette évolution.

COMMENTAIRE ET DISCUSSION

La discussion doit porter sur deux points :

- la posologie et la durée du traitement
- l'efficacité de l'AZATHIOPRINE

I - Posologie et durée du traitement

La dose de 3 mg/kg/j a été bien tolérée dans l'ensemble et à cette posologie le risque hématologique paraît très minime.

Les résultats obtenus par cette mise en association avec de petites doses de corticoïdes, semblent être comparables avec les résultats d'autres auteurs (25) (26) (29).

La dose d'entretien a été modifiée en fonction de la réponse hématologique et de l'évolution clinique.

Chez quelques sujets nous avons réduit la dose parce qu'ils présentaient des signes d'intolérance (vomissements, nausées, céphalées, etc...) ou une leucopénie; quelquefois le traitement a été interrompu temporairement; le traitement a été repris quelques jours, mais, en cas de persistance des signes "d'intolérance" il a été interrompu définitivement en considérant le traitement par l'AZATHIOPEINE comme un échec.

Chez les malades sans insuffisance rénale ou avec insuffisance rénale modérée, MICHAEL C.D. (27) commence le traitement en administrant des doses plus élevées entre 8 et 10 mg/kg/j pendant 2 jours et réduit progressivement la dose à 4 mg/kg/j dans les jours suivants; tandis que WHITE R.H. (25) donne une dose moyenne de 4 à 6 mg/kg/j.

Les cas traités par SWANSON M.A. (29) recevaient 3 mg/kg/j pendant 6 semaines.

La durée du traitement, initialement fixée à 3 mois de façon arbitraire, est certainement trop courte. La fréquence avec laquelle des rechutes ou des récurrences ont été observées à l'arrêt du traitement (dans 1/3 des cas) nous indique que le traitement doit être prolongé.

La durée de 6 mois étant vraisemblablement un minimum; cependant après ce délai, nous avons observé encore 8 rechutes sur les 51 cas étudiés.

En considérant les résultats en fonction de l'ancienneté de la maladie, il apparaît que les résultats sont meilleurs dans les formes évoluant depuis moins de 12 mois.

Sur 22 de ces malades, 5 ont eu une rémission complète et 8 une rémission incomplète; tandis que dans les autres cas où l'affection est connue depuis plus de 12 mois, les résultats sont inférieurs.

On peut dire qu'il y a une corrélation entre le résultat thérapeutique d'une part, et l'ancienneté de la maladie d'autre part.

Le fait important est que quelques malades considérés comme cortico-résistants ont bien évolués, surtout dans les groupes de lésions glomérulaires minimes et hyalinoses irrégulières.

Dans les autres groupes une rémission incomplète a été parfois obtenue, mais avec des rechutes.

Ces résultats sont comparables avec ceux qui ont été obtenus par ADAMS D.A. (26).

Les incidents et accidents que nous avons observés sont très fréquents car ils surviennent chez près des 3/4 des malades traités pendant une durée, allant de 15 jours à 4 ans. Les troubles digestifs et la leucopénie transitoire sont les plus fréquents (cf. tableau).

ADAMS (26) considère l'anémie comme le signe le plus constant après les troubles digestifs; d'autres auteurs insistent sur l'anémie et sur la leucopénie chez les malades avec insuffisance rénale sévère (27).

Deux cas de fièvre isolée sans cause décelable ont été notés; ils sont liés à l'administration de l'AZATHIOPRINE, car la fièvre cède à l'arrêt de la drogue; cet accident est connu au cours de l'administration de 6 MERCAPTO-PURINE (30).

Une malade développa une pancytopénie modérée, après l'arrêt du traitement une leucopénie permanente a été constatée pendant plusieurs mois; cette malade avait pris le double de la dose prescrite (500 mg/j); avec cette dose très élevée la malade a présenté au 19ème jour du traitement une rémission complète.

Nous observons que ces doses de 8 mg/kg/j chez 2 malades des 13 cas traités par WHITE (25) ont conduit à l'agranulocytose et avec 6 mg/kg/j les troubles digestifs et hématologiques sont presque toujours présents.

Il n'est pas nécessaire d'aller jusqu'à la leucopénie pour obtenir l'efficacité du traitement.

Chez d'autres malades qui ont eu une rémission complète, le nombre de globules blancs pendant l'administration de l'AZATHIOPRINE est resté normal.

II - Critiques des résultats

1) Dans les syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires minimes (Groupe I)

Les résultats obtenus avec l'AZATHIOPRINE dans cette série limitée sont identiques à ceux publiés par d'autres auteurs (24, 25, 26, 27, 32) ; et pour les formes cortico-dépendantes l'AZATHIOPRINE semble aussi efficace que le CHLORAMBUCILE.

Pour les formes cortico-résistantes aucune conclusion n'est possible, 2 cas seulement ayant été traités.

2) Dans les glomérulopathies extra-membraneuses (Groupe III)

Il est toujours difficile de juger des résultats d'une thérapeutique étant donnée la possibilité d'une évolution spontanée vers une rémission incomplète.

Cependant, cette évolution favorable, lorsqu'elle se produit, se dessine après plusieurs années (35).

Chez nos 3 malades améliorés, la modification des signes biologiques peut être attribuée au traitement, car elle est survenue dans la première année d'évolution de la maladie; elle s'est produite au cours même de ce traitement et n'a été que transitoire, une rechute étant survenue après l'arrêt du traitement.

3) Dans les glomérulonéphrites prolifératives
diffuses (Groupes IV et V)

Sur 35 cas, 3 rémissions complètes et 9 rémissions incomplètes ont été observées.

Il y a sur l'ensemble des observations, une amélioration des signes biologiques : réductions de la protéinurie, ralentissement de la vitesse de sédimentation, et parfois amélioration des épreuves fonctionnelles rénales et une hématurie microscopique.

La survenue chez certains de nos malades d'une rechute de la protéinurie, de l'hématurie, de la vitesse de sédimentation à l'arrêt du traitement, constitue un argument pour penser que l'AZATHIOPRINE est responsable des modifications observées.

Des faits voisins ont été également constatés par d'autres auteurs, mais leur signification demeure, en fait, incertaine.

Nous ne discuterons pas dans ce travail, les mécanismes immunologiques qui peuvent jouer un rôle très important, dans la pathogénie de la maladie glomérulaire diffuse, mais, cependant il faut insister sur certains faits que nous avons constatés personnellement.

C'est tout d'abord l'abaissement net du complément sérique ($C'H_{50}$) dans les glomérulonéphrites prolifératives diffuses et la corrélation entre l'intensité de la prolifération mésangiale et l'abaissement du complément (31).

D'autre part, ce complément a été à un taux normal dans le Groupe I des lésions glomérulaires minimales ou à glomérules optiquement normaux ou peu lésés. Pendant le traitement, dans les groupes des lésions glomérulaires prolifératives diffuses,

le complément s'élève dans les cas des rémissions complètes et des rémissions incomplètes; il semble qu'il existe un parallélisme entre le traitement immuno-dépresseur et les modifications du complément.

Cependant une malade atteinte de glomérulo-néphrite pariéto-proliférative a toujours eu un complément inférieur à 10 unités malgré une rémission incomplète survenue après 5 mois de traitement.

Ce fait a déjà été observé par WEST C.D. (32) et par GOTOFF S. (33).

Dans l'état actuel de nos investigations, sur les glomérulopathies humaines, seule la constatation d'une rémission complète permet d'affirmer l'efficacité du traitement : les seules rémissions complètes observées dans cette série l'ont été dans les groupes des "lésions glomérulaires minimes" et des "glomérulonéphrites prolifératives modérées".

En fait pour juger les résultats de ce traitement, il faudrait comparer la durée de vie moyenne de groupes homogènes traités et non traités : ceci est très difficile pour de multiples raisons :

- difficultés de grouper de façon homogène, un nombre suffisant de glomérulopathies,
- lenteur de l'évolution rendant nécessaire un très long recul.

A la lumière des études expérimentales précédemment citées, un effet immuno-dépresseur semble être le plus probable; cependant l'AZATHIOPRINE (et les autres antimétabolites) peuvent agir par un autre mécanisme, par exemple, en réduisant la prolifération des cellules épithéliales, endothéliales ou mésan-

giales ou bien en inhibant l'épaississement de la membrane basale ou bien par actions antiinflammatoires non spécifiques.

L'action carcinogène et l'action tératogène sont hypothétiques, mais la procréation doit être interdite pendant le traitement (34).

C O N C L U S I O N S

L'évolution des glomérulopathies primitives est grave se faisant dans la majorité des cas vers l'insuffisance rénale et/ou l'hypertension artérielle. Les corticoïdes ne sont actifs que dans certains types particuliers de ces glomérulopathies. L'échec des corticoïdes a conduit à l'utilisation des immuno-dépresseurs, agents alkylants puis antimétabolites.

Nous rapportons dans notre thèse les résultats obtenus par l'utilisation de l'AZATHIOPRINE chez 51 malades atteints de glomérulopathies primitives. L'AZATHIOPRINE a été administrée à la dose de 3 mg/kg/j pendant des durées allant de 6 mois à 18 mois.

Les résultats obtenus ont été interprétés en fonction de la classification histologique de J. BARIETY.

Nous avons ainsi distingué :

- I - les glomérulopathies à lésions glomérulaires minimes
- II - les hyalinoses irrégulières et segmentaires des glomérules.

Il s'agissait toujours dans ces deux cas de syndrome néphrotique.

- III - les glomérulopathies extra-membraneuses dont les 2/3 étaient des syndromes néphrotiques
- IV - les glomérulonéphrites prolifératives englobant :
 - les glomérulonéphrites hyalino-prolifératives modérées,
 - les glomérulonéphrites pariéto-prolifératives et lobulaires (dans 21/35 cas existait un syndrome néphrotique).

Les résultats ont été appréciés selon les critères suivants :

- rémission complète, signifie la disparition de tous les signes cliniques et biologiques.
- rémission incomplète, indique une modification nette des signes cliniques et biologiques : protéinurie inférieure à 1 g/24 h, réduction de l'hématurie microscopique, absence de signe d'évolutivité.
- échec, correspond à l'absence d'action ou à une action douteuse du traitement.

Dans les glomérulopathies à lésions glomérulaires minimes, l'AZATHIOPRINE a été employée après échec de la corticothérapie (cortico-dépendance, cortico-intolérance ou cortico-résistance).

- 8 malades ont été traités avec les résultats suivants :
 - rémissions complètes : 6 cas
 - rémissions incomplètes : 2 cas

Trois malades atteints de syndrome néphrotique avec hyalinose irrégulière et focale ont été traités, tous 3, après échec de la corticothérapie et après des évolutions de plusieurs années. Dans les 3 cas l'administration d'AZATHIOPRINE a été suivie d'une rémission incomplète.

Six cas de glomérulopathies extra-membraneuses ont été traités, tous après échec de la corticothérapie avec les résultats suivants :

- rémission complète 1 cas
- rémission incomplète 3 cas
- échec 2 cas.

RESULTATS DE L'AZATHIOPRINE (51 cas)

dans les Glomérulopathies primitives

	L.G.M. 8 cas	Hyalinose irrégulière et focale 3 cas	G.E.M. 6 cas	G.N.H.P. modérée 15 cas	G.N.P.P. et lob. 20 cas	TOTAL 51 cas
Rémissions complètes	5 + dont 2 ++dont 3	0	1 +	2	0	8
Rémissions incom- plètes	3 ++	3 ++	3 +	5 + dont 1	5 + dont 2	19
Echecs	0	0	2 + dont 1 ++ dont 1	7 + dont 5	15	24
Rechutes après traitement	2	1	1	2	2	8

+ = Cortico - résistant

++ = Cortico - dépendant ou intolérant.

Enfin 35 cas de glomérulonéphrites prolifératives diffuses ont été traités, dont 13 après échec de la corticothérapie.

Dans 15 cas de glomérulonéphrites hyalino-prolifératives, nous avons observé : 2 rémissions complètes et 6 rémissions incomplètes.

Dans 20 cas de glomérulonéphrites pariéto-prolifératives, il y a eu seulement 4 rémissions incomplètes.

Quelques faits particuliers ont été notés au cours de l'évolution.

Les rechutes sont relativement fréquentes après arrêt du traitement, surtout en cas de traitement inférieur à 6 mois (8 fois sur 27 rémissions complètes ou incomplètes).

Dans le groupe des glomérulonéphrites prolifératives diffuses, même en cas de rémission incomplète avec amélioration de la protéinurie, nous avons vu apparaître dans 7 cas une hypertension artérielle parfois transitoire mais souvent permanente et définitive.

La tolérance du traitement a été médiocre dans l'ensemble.

Sur 51 observations, 13 fois seulement il n'y a eu aucun trouble au cours du traitement. Treize fois le traitement a dû être interrompu définitivement en raison de :

- troubles digestifs	3 fois
- pancytopenie importante	5 fois
- fièvre inexplicquée	2 fois
- céphalées intenses	3 fois

Les accidents infectieux ont été fréquents :

- infection des voies aériennes	
supérieures	7 cas
- infections urinaires	6 cas
- réaction tuberculeuse	1 cas
- zona	1 cas

Enfin nous avons observé des troubles digestifs avec une certaine fréquence (20 % des cas), une asthénie et des céphalées (10 % des cas), une alopécie ou un prurit.

Aucun décès imputable au traitement n'est survenu dans cette série.

En somme, les résultats obtenus dépendent essentiellement du type histologique. Ils sont bons dans les syndromes néphrotiques à lésions glomérulaires minimes cortico-résistant ou cortico-dépendant.

Ils sont moyens dans les hyalinoses irrégulières et les glomérulopathies extra-membraneuses.

Pour les glomérulonéphrites prolifératives diffuses ils dépendent essentiellement du type de lésion; un certain pourcentage de rémissions complètes ou incomplètes est obtenu dans les glomérulonéphrites hyalino-prolifératives modérées. Par contre dans les glomérulonéphrites pariéto-prolifératives et lobulaires le traitement a été pratiquement toujours un échec.

Les agents alkylants constituent donc un traitement possible de certaines formes de glomérulopathies, mais les risques de ce traitement doivent faire réserver ce type de drogue aux formes pour lesquelles, tout autre traitement a été impossible

et surtout pour lesquelles la gravité de l'évolution spontanée justifie le risque encouru.

VU, le Doyen de la Faculté,

J. BROUET

VU et Permis d'Imprimer
le Recteur de l'Académie
de Paris,

J. MALLET

VU, le Président de
Thèse,

P. MILLIEZ

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - BUKANTZ S., DAMINK, WILSON K. and JOHNSON M. -
The inhibitory effect of nitrogen mustard (bis- β Chloro-ethylamine) on the development of humoral antibodies, cutaneous hypersensitiveness and vascular lesions in rabbits following injections of horse serum.
J. Lab. Clin. Med. 33 : 1463, 1948.
- 2 - SCHWAB L., M'OLL F., HALL T., BREAU H., KIRK M., HAKN C. and JANEWAY C. -
The experimental hypersensitivity in the rabbit.
Effect of inhibition of antibody formation by X. Radiation and nitrogen mustards on the histologic and sociologic sequences, and on the behaviour of serum complement following single large injections of foreign proteins.
J. Exp. Med. 91 : 505, 1950.
- 3 - CASKEY W., MOORE D., TILLOTSON L. and HAYMAN J. -
Effect of nitrogen mustards on nephrotoxic nephritis in rats.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 77 : 105, 1951.
- 4 - BALDWIN D., Mac LEAN P., CHASIS H. and GOLDRING W. -
Effect of nitrogen mustard on clinical course of glomerulonephritis.
Arch. Int. Med. 92 : 162, 1953.
- 5 - KELLEY V.C., PANOS J.C. -
Nephrotic syndrome in children. Clinical response to nitrogen mustard therapy.
J. Pediat. 4 : 505, 1953.

- 6 - TAYLOR R., CORCORA A., PAGE I. -
Treatment of the nephrotic syndrom with nitrogen mustard.
J. Lab. Clin. Med. 36 : 996, 1950.
- 7 - DUBOIS E.L. -
Nitrogen mustard in treatment of systemic lupus erythematosus.
Arch. Int. Med. 93 : 667, 1954.
- 8 - DUBOIS E.L. -
Systemic lupus erythematosus : recent advances in its diagnosis and treatment.
Ann. Int. Med. 45 : 163, 1956.
- 9 - BREEMAN L., WEIGAND F., DANOWSKY T. -
Therapy of the nephrotic syndrom : sodium restriction destran and corticotropin (ACTH) alone or combined with nitrogen mustard.
Ann. J. Dis. Child. 89 : 169, 1955.
- 10 - WEST C. -
Use of combined hormone and nitrogen mustard therapy in lipoid nephrosis.
Ann. J. Dis. Child. 95 : 498, 1958.
- 11 - MILLIEZ P., LAROCHE C. et LAGRUE G. -
Le traitement des syndromes néphrotiques par les moutardes azotées.
J. d'Urol. 66 : 203, 1960.
- 12 - ELION G.B., HITCHINGS G.H. -
The synthesis of 6-thio-guanine.
J. Amer. Chem. Soc. 77 : 1976, 1955.
- 13 - PHILIPPS F.S., STERNBERG S.S., HAMILTON L., CLARKE D.A. -
The toxic effects of 6-Mercaptopurine and related compounds.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 60 : 283, 1954.

- 14 - SWARTZ R., STAK J., DAMESHEK W. -
Effect of 6-M-P on antibody production.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 99 : 164, 1958.
- 15 - STERZL J., HOLUB M. -
The influence of 6-Mercaptopurine on antibody formation.
Folia Biol. (Praha) 4 : 59, 1958.
- 16 - SWARTZ R., EISNER A., DAMESHEK W. -
Effect of 6-Mercaptopurine on primary and secondary
immune responses.
J. Clin. Inv. 38 : 1394, 1959.
- 17 - MEEKE W., CARDIE R., WANER D., VARCOR, GOOD R.A. -
Prolongation of skin Homograft survival in rabbits
by 6-Mercaptopurine.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 102 : 459, 1959.
- 18 - DAMESHEK W., SWARTZ R. -
Treatment of certain autoimmune diseases with anti-
metabolites : preliminary report.
Tr. A. Amer. Physicians 73 : 113, 1960.
- 19 - NATHAN H.C., BIEBER S., ELION G.B., HITCHINGS G.H. -
Detection of agents wich interfere with immune res-
ponce.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 107 : 796, 1961.
- 20 - ELION G.B., CALLAGHAN H., BIEBER S., HITCHINGS G.H. -
Summary of investigation with 6(1-Methyl, 4-Nitro,
5 imidazolyl)-thiopurin (B.W. 57 - 322) cancer chemo-
therapy.
Rep. 14 : 93, 1961.
- 21 - CALUE R.Y., ALEXANDRE G.P., MURRAY J.E. -
Study of effects of drugs in prolonging survival of
homologus renal transplant in dogs.
Am. N.Y. Acad. Sci. 99 : 743, 1962.

- 22 - ALEXANDRE G.P., MURRAY J.E. -
Further studies of renal homotransplantation in dogs
treated by combined Imuran therapy.
S. Forum 13 : 64, 1962.
- 23 - MERRIL J.P. -
Treatment of renal Disease with combined steroid
therapy and metabolites.
Blood 20 : 119, 1962.
- 24 - GRUPE W.E., HEYMAN N. -
Cytotoxic drugs in steroid resistant renal disease
Alkylating agents in the treatment of nephrotic
syndrome, lupus nephritis, chronic glomerulonephritis
and purpura nephritis in children.
Am. J. Dis. Child. 112 : 448, 1966.
- 25 - WHITE R.H.R., CAMERON J.S., TROUNCE J.E. -
Immuno suppressive therapy in steroid resistant proli-
feration glomerulonephritis accompanied by the nephro-
tic syndrome.
Brit. Med. J. 2 : 853, 1966.
- 26 - ADAMS D.A., GORDON A., MAXWELL M.H. -
Azathioprine treatment of immunological renal disease.
J.A.M.A. 199 : 459, 1967.
- 27 - MICHAEL A.F., VERNIER R.L., DRUMON K.N., LEWIS J.I., HERDMAN
R.C., FISH A.J., GOOD H.A. -
Immuno suppressive therapy of chronic renal disease.
New Engl. J. Med. 276 : 817, 1967.
- 28 - BARIETY J., LAGRUE G., SAMARCO P. et MILLIEZ P. -
Les syndromes néphrotiques dits primitifs.
Med. et Hyg. 26, 288, 1968.

- 29 - SWANSON M.A., SCHWART R.S. -
Immuno suppressive therapy. The relation between
clinical response and immunologic competence.
New Eng. J. Med. 277 : 163, 1967.
- 30 - SAWITSZKY A., RUHOANI J., LEVY R.N. -
Drug fever produced by 6-Mercaptopurine.
Ann. Med. 61 : 1116, 1964.
- 31 - LAGRUE G., BARIETY J., MILLIEZ P. -
Le complément sérique dans les néphropathies.
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris 117 : 985, 1966.
- 32 - WEST L.D., ADAMS A.M., CONVILLE J.M., DAVIS Ch., HOLLAND N. -
Hypocomplementic and normocomplementic persistent
glomerulonephritis; clinical and pathologic characte-
ristics.
J. Pediat. 67 : 1113, 1965.
- 33 - GOTOFF S., FELLERS F., VAUTER G., JANEWAY Ch., ROSEN F. -
The γ globulin in childhood nephrotic syndrom : labo-
ratory diagnostic of progressive glomerulonephritis.
New Eng. J. Med. 273 : 524, 1965.
- 34 - LAGRUE G., BARIETY J., MILLIEZ P. -
Traitement des syndromes néphrotiques purs et primitifs
par les agents alkylants et les antimétabolites
(chimiothérapie, immuno-dépressive).
Rev. Assoc. des Med. de lang. Franç. 2 : 119, 1966.
- 35 - BERGER J., MONTERA H. de et HINGLAIS N. -
Comment évoluent les lésions rénales des malades
atteints de syndromes néphrotiques.
Act. Neph. de l'Hop. Necker 1966, 265-271.

